

УДК: 615.217.34:612

**ВЛИЯНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ РИТМОВ НА ЭФФЕКТ
ГАМК-ЕРГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ:
АМИНАЛОНА, ФЕНИБУТА И ОКСИБУТИРАТА НАТРИЯ**

Видюкова К.В., Тонких Л.В., Ларионов Г.В.

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»,

г. Волгоград, e-mail: tonckih.mila@yandex.ru

В работе изучалось влияние аминалона, фенибута и оксибутирата натрия на выживаемость белых крыс при циркуляторной гипоксии. Для изучения профилактического действия препараты вводились однократно за 60 минут до перевязки сонных артерий. Для изучения лечебного действия препараты вводились трехкратно: через 10 минут, через 1 час и через 12 часов после перевязки сосудов. В контрольных опытах животным вводили физиологический раствор в объеме 1 мл. Двухсторонняя перевязка сонных артерий и соответственно введение препаратов проводились и в утренние часы (10 часов), и вечерние часы (18 часов). Эксперименты выполнены на 165 белых крысах в мае и октябре месяце. Эксперименты проводились на наркотизированных животных. Результаты позволяют сделать вывод о выраженном защитном действии производных ГАМК. Препараты увеличивают выживаемость животных и способствуют восстановлению локального мозгового кровотока в условиях окклюзии общих сонных артерий. Наиболее выраженный профилактический эффект показал фенибут. Оксибутират натрия оказывал выраженное лечебное действие. Ритмическая периодичность в деятельности органов и систем организма влияет на величину антигипоксического компонента ноотропных средств.

Ключевые слова: биологические ритмы, ишемия головного мозга, ноотропные препараты.

THE INFLUENCE OF BIOLOGICAL RHYTHMS ON THE EFFECTS

**GABA-ERGIC DRUGS:
AMINALONA, PHENIBUT AND GHB**

Vidukova K.V., Tonkih L.V., Larionov G.V.

Volgograd State Medical University,

Volgograd, e-mail: tonckih.mila@yandex.ru

The work studied the effect of Aminalon, Phenibut and sodium hydroxybutyrate on the survival of white rats with circulatory hypoxia. To study the prophylactic effect, the drugs were administered once 60 minutes before the ligation of the carotid arteries. To study the therapeutic effect of the drugs were administered three times: 10 minutes, 1 hour and 12 hours after ligation of blood vessels. In control experiments, animals were injected with saline in a volume of 1 ml. Bilateral

ligation of the carotid arteries and, accordingly, the introduction of drugs was carried out in the morning (10 hours) and evening hours (18 hours). The experiments were performed on 165 white rats in the month of May and October. Experiments were conducted on anesthetized animals. The results allow us to conclude about the pronounced protective effect of GABA derivatives. Drugs increase the survival of animals and contribute to the restoration of local cerebral blood flow in conditions of occlusion of the common carotid arteries. The most pronounced preventive effect showed Phenibut. Sodium oxybutyrate has a pronounced therapeutic effect. Rhythmic periodicity in the activity of organs and body systems affects the amount of the antihypoxic component of nootropic drugs.

Key words: biological rhythms, brain ischemia, nootropic preparations.

Актуальность. Для процессов, происходящих в живом организме, характерные регуляторные количественные и связанные с ними качественные изменения, повторяющиеся через определенные промежутки времени [1]. Эти изменения, получившие название **биологических ритмов**, обеспечивают поддержание необходимого жизненного тонуса и сохранение гомеостаза, создают возможность для его адаптации к различным условиям и патологическим состояниям, а также определяют чувствительность организма к введенным лекарственным средствам.

Явление **гомеостаза** наблюдается на разных уровнях организации биологических систем, а способность сохранять гомеостаз - одно из важнейших свойств живой системы, находящейся в состоянии динамического равновесия с условиями внешней среды.

Нормализация физиологических показателей осуществляется на основе свойства раздражимости. Способность к поддержанию гомеостаза неодинакова у различных видов. По мере усложнения организмов эта способность прогрессирует, делая их в большей степени независимыми от колебаний внешних условий, особенно это проявляется у высших животных и человека, имеющих сложные нервные, эндокринные и иммунные механизмы регуляции.

Влияние среды на организм человека в основном является не прямым, а опосредованным благодаря созданию им искусственной среды, успехам техники и цивилизации.

В системных механизмах гомеостаза действует кибернетический принцип отрицательной обратной связи: при любом возмущающем воздействии происходит включение нервных и эндокринных механизмов, которые тесно взаимосвязаны.

Генетический гомеостаз на молекулярно-генетическом, клеточном и организменном уровнях направлен на поддержание сбалансированной системы генов, содержащей всю биологическую информацию организма. Механизмы онтогенетического (организменного)

гомеостаза закреплены в исторически сложившемся генотипе. На популяционно-видовом уровне генетический гомеостаз - это способность популяции поддерживать относительную стабильность и целостность наследственного материала, которые обеспечиваются процессами редукционного деления и свободным скрещиванием особей, что способствует сохранению генетического равновесия частот аллелей.

Физиологический гомеостаз связан с формированием и непрерывным поддержанием в клетке специфических физико-химических условий. Постоянство внутренней среды многоклеточных организмов поддерживается системами дыхания, кровообращения, пищеварения, выделения и регулируется нервной и эндокринной системами.

Структурный гомеостаз основывается на механизмах регенерации, обеспечивающих морфологическое постоянство и целостность биологической системы на разных уровнях организации. Это выражается в восстановлении внутриклеточных и органных структур, путем деления и гипертрофии.

Важным аргументом нашей работы явилось то, что сосудистые заболевания головного мозга являются одной из главных причин инвалидности и смертности населения земного шара. Клинические и экспериментальные исследования, проводимые последние 10-15 лет, значительно расширили, а во многом и изменили представления о механизмах регуляции церебрального кровообращения в условиях нормы и при патологии. Однако борьба с церебро-васкулярными заболеваниями продолжает оставаться трудной задачей, а арсенал средств, способных устранять явления гипоксии мозговой ткани – ограниченным. Перспективным в указанном направлении является поиск биологически активных веществ в ряду производных ГАМК.

Интерес к этим веществам вполне обоснован, потому что такие соединения будучи малотоксичными, обладают широким спектром физиологической активности и их применение открывает перспективы для лечения ряда заболеваний и коррекции патологических состояний, возникающих при экстремальных ситуациях, в которых находится и работает.

Препараты аминалон и пирацетам широко применяются для профилактики инсультов [2,3,4,6]. Транквилизатор фенибут назначается при неврозах, при эмоциональных расстройствах, повышении мышечного тонуса у детей и постинсультных больных. Рядом авторов показано противоотечное действие фенибута и других аналогов ГАМК [5,7].

Цель. Изучить влияние аминалона, фенибута и пирацетамов на выживаемость животных на модели окклюзии сонных артерий при введении в разное время суток.

Материалы и методы. В нашей работе изучалось влияние аминалона, оксибутирата натрия и фенибута на выживаемость белых крыс при циркуляторной гипоксии. Об

антигипоксическом эффекте судили по выживаемости животных в первые сутки и последующие семь дней. Защитное действие аминалона, оксибутирата натрия и фенибута изучалось в сопоставимых дозах, составляющих 1/20 от ЛД 50. Для изучения профилактического действия препараты вводились однократно за 60 минут до перевязки сонных артерий. Для изучения лечебного действия препараты вводились трехкратно: через 10 минут, через 1 час и через 12 часов после перевязки сосудов. В контрольных опытах животным вводили физиологический раствор в объеме 1 мл. Двухсторонняя перевязка сонных артерий и соответственно введение препаратов проводились в утренние часы (10 часов) и вечерние часы (18 часов). Опыты проведены на 165 белых беспородных крысах обоего пола, массой 150-250 г. Эксперименты выполнены в мае и октябре месяце. Эксперименты проводились на наркотизированных животных (нембутал 30-35 мг/кг). Статистическую обработку результатов проводили в программе Microsoft Excel.

Полученные результаты. Данные о профилактическом и лечебном применении препаратов представлены в таблицах 1 и 2. Результаты экспериментов показали, что на следующий день после операции в контрольных опытах выживаемость животных колебалась от 53,3 % (если операция проводилась в 10 часов) до 60 % (если операция проводилась в 18.00 часов). На седьмые сутки после операции в контрольных опытах выживаемость животных составляла 20% (если операция проводилась в 10 часов) и 27 % (если операция проводилась в 18.00 часов). Нами установлен тот факт, что суточные колебания влияют на устойчивость животных к гипоксии.

Таблица 1.

Влияние аминалона, оксибутирата натрия и фенибута на выживаемость белых крыс при окклюзии сонных артерий (операция в 10.00)

| Препарат | Доза в мг/кг | Действие | Число живот ных | Выживаемость | | | |
|--------------------|-----------------|----------|-----------------------|--------------|------|---------|--------|
| | | | | 1 сутки | | 7 сутки | |
| | | | | Абс. | % | Абс. | % |
| Контроль | | | 15 | 8 | 53,3 | 3 | 20,0 |
| Аминалон | 250 | профил. | 11 | 6 | 54,3 | 4 | 36,4 |
| | | лечебное | 11 | 7 | 63,6 | 4 | 36,4 |
| Оксибутират | 250 | профил. | 11 | 7 | 63,6 | 3 | 27,2,4 |

| | | | | | | | |
|----------------|----|----------|----|---|------|---|------|
| натрия | | лечебное | 10 | 7 | 70,0 | 5 | 50,0 |
| Фенибут | 50 | профил. | 12 | 9 | 75,0 | 8 | 66,7 |
| | | лечебное | 12 | 6 | 50,0 | 5 | 41,7 |

Оксибутират натрия, фенибут и аминалон при **профилактическом введении** в разной степени повышали устойчивость животных к циркуляторной гипоксии. При проведении эксперимента в утренние часы выживаемость белых крыс на 1 сутки составила при введении фенибута - 75,0 %, оксибутирата натрия – 63,3 % и аминалона – 54,3 %. Тогда как в контрольной группе выжило 53,3 % животных. На 7 сутки наиболее выраженный эффект показал фенибут.

Таблица 2.

Влияние аминалона, оксибутирата натрия и фенибута на выживаемость белых крыс при окклюзии сонных артерий (операция в 18.00)

| Препарат | Доза в мг/кг | Действие | Число животных | Выживаемость | | | |
|---------------------------|--------------|----------|----------------|--------------|------|---------|------|
| | | | | 1 сутки | | 7 сутки | |
| | | | | Абс. | % | Абс. | % |
| Контроль | | | 15 | 9 | 60,0 | 4 | 27,0 |
| Аминалон | 250 | профил. | 11 | 6 | 54,3 | 4 | 36,4 |
| | | лечебное | 11 | 7 | 63,6 | 4 | 36,4 |
| Оксибутират натрия | 250 | профил. | 11 | 7 | 63,6 | 4 | 36,4 |
| | | лечебное | 11 | 8 | 73,0 | 6 | 55,0 |
| Фенибут | 50 | профил. | 12 | 9 | 75,0 | 8 | 66,7 |
| | | лечебное | 12 | 6 | 50,0 | 5 | 41,7 |

При проведении эксперимента в вечерние часы выживаемость белых крыс составила на 1 сутки после операции при введении фенибута 75,0 %, оксибутирата натрия - 63,3 % и

аминалон – 54,3 %. в контрольной группе выжило 60,0 % животных. На 7 сутки после операции наилучший результат показал также фенибут. Анализ этой серии опытов показал, что фенибут в дозе 50 мг/кг при профилактическом введении увеличивал выживаемость животных в 2,5 раза по сравнению с контрольной группой (выживаемость крыс, принимающих фенибут, на 7 сутки составила 66,7 %, тогда как в контрольной группе выжило 27 % животных).

Оксибутират натрия в дозе 250 мг/кг оказывал выраженное **лечебное действие** при введении через 10 минут, 1 и 12 часов после перевязки сосудов. При введении оксибутирата натрия в 10.00 выжило в первый день 70% и последующие 7 дней - 50 % крыс. При введении оксибутирата натрия в 18.00 соответственно выжило 73% и 55 % животных. Однако, при предварительном введении препарат менее эффективен. При введении препарата в утренние часы выживаемость на первые сутки составила 63,6 %, на седьмые сутки – 27,3 %, а в вечерние часы соответственно на 1-е сутки - 63,6 %, на 7-е сетки - 36,4 %.

При введении аминалон в дозе 250 мг/кг за 60 минут до перевязки сонных артерий выживаемость белых крыс не отличалась от контрольной группы. При введении аминалон после перевязки сонных артерий на 1-е сутки выжило 63,6 % животных, то есть выше контрольного результата, а на седьмые сутки – 36,4 %, несколько ниже контроля, что говорит о слабовыраженном лечебном действии препарата. Причем эффект препарата не зависел от времени суток.

Учитывая установленные нами антигипоксические свойства производных ГАМК, представляло интерес изучить их действие на устойчивость организма к критическим гравитационным перегрузкам. Опыты проведены на 127 белых крысах массой 200-220 г. Для опыта использовали взрослых животных двух полов в бодрствующем состоянии, находившихся в одинаковых условиях вивария на стационарном режиме питания (осенне-зимний период). Гравитационные перегрузки моделировали с помощью центрифуги диаметром 2 м, изготовленной с учетом методических рекомендаций.

При гравитационных перегрузках, действующих в направлении голова-таз (положительные) величиной 18-19 единиц в течение 10 минут выживаемость животных в контрольных опытах составила 44,4 %. Предварительное (за 60-90 мин до опыта) введение испытуемых веществ увеличило процент выживаемости животных: аминалон (50 мг/кг) - 66,6 %; фенибут (50 мг/кг) - 66,6 %; оксибутират натрия (16 мг/кг) – 66,6 %. При повторном введении (однократно в течение трех дней) фенибута и соединения оксибутирата натрия в тех же дозах число выживших животных увеличилось до 88,8 % и 77,7 % (соответственно для каждого вещества).

Выводы.

Установлено, что суточные колебания влияют на устойчивость животных к гипоксии.

Полученные результаты позволяют сделать вывод о выраженном защитном действии производных ГАМК. Оксibuтират натрия, фенибут и аминалон при профилактическом введении в вечернее время в разной степени повышали устойчивость животных к циркуляторной гипоксии.

Также установлено, что некоторые новые производные значительно повышают устойчивость животных к гравитационным перегрузкам и гипоксии мозга.

Наиболее выраженный профилактический эффект был у фенибута в дозе 50 мг/кг. Оксibuтират натрия в дозе 250 мг/кг оказывал выраженное лечебное действие при введении через 10 минут, 1 и 12 часов после окклюзии сосудов. Полученные экспериментальные данные о влиянии оксibuтирата натрия, фенибута и аминалона на выживаемость животных при введении в разное время суток могут быть использованы в качестве теоретических рекомендаций при лечении больных с преходящими нарушениями мозгового кровообращения.

Список литературы

1. Асланян Н.Л., Чибисов С.М., Халаби Г. Патопфизиология биоритмов: методические рекомендации к изучению курса «Патологическая физиология». –М.: УДН, 1989. – 46 с.
2. Багметов М.Н. Церебропротекторное действие композиций фенибута и фенотропила и их солей в условиях экспериментальной ишемии головного мозга. Дис. ...канд. мед. наук. – Волгоград, 2006.
3. Тюренков И.Н. Роль ГАМК-рецепторов в развитии патологических процессов. / Тюренков И.Н., Перфилова В.Н. //Фундаментальные исследования. –2012. № 7.–Ч.2. С.441 – 444.
4. Ивашев М.Н. Влияние ГАМК и пирацетама на мозговое кровообращение и нейрогенные механизмы его регуляции. / М.Н. Ивашев, В.И. Петров, Т.Н. Щербакова //Фармакология и токсикология. –1984.– № 6.– С.40 – 43.
5. Щербакова Т.Н. Изучение действия новых линейных аналогов ГАМК на мозговое кровообращение и механизмы его регуляции. Дис. ...канд. мед. наук. – Ленинград, 1986.
6. Ковалев Г.В., Тюренков И.Н., Косицына А.Ф., Щербакова Т.Н. Экспериментальное изучение действия фенибута на функциональную устойчивость мозгового кровообращения.//Вопросы нервной регуляции мозгового кровообращения. Морфологические, клинические и фармакологические аспекты. Тезисы докладов

симпозиума анатомов, гистологов, эмбриологов и топографоанатомов. Мин-во здравоохранения Молдавской ССР. 1983. С. 87-89.

7. Щербакова Т.Н., Озерова П.А. Изучение противоотечного действия фенибута, и новых производных ГАМК. // Журнал «Фармация и фармакология». №3 (10), 2015. С. 72-74.